

学位授与記録簿（博士）

バイオサイエンス研究科

氏名	丸谷 飛之
学位の種類	博士（バイオサイエンス）
授与年月日	2021年（令和3年）9月24日
学位授与の要件	本学学位規程第18条第1項該当者（学位規則第4条第1項）
学位論文の題名	内因性 <i>N</i> -ホルミルペプチドによる情報伝達機構に関する研究
審査委員 主査	向井 秀仁 教授
副査	河合 靖 教授
副査	齊藤 修 教授
副査	野村 慎太郎 名誉教授

論文内容要旨

好中球は自然免疫において重要な働きをしている白血球の一種であり、微生物の感染や組織に傷害が起きると、迅速に血流中からその感染および傷害部位に遊走・浸潤し、微生物の殺菌や壊死細胞片の貪食・除去を行うことで生体防御を担っている。これら好中球の遊走・活性化を惹起する新しい因子として、マイトクリプタイド-1、マイトクリプタイド-2 (MCT-2) ならびにマイトクリプタイド-CYC が正常なブタの心臓組織より単離・同定された。これらのうち MCT-2 は、*N*末端がホルミル化されて翻訳・生合成される、ミトコンドリア DNA にコードされたタンパク質であるチトクローム *b* 由来の *N*-ホルミルペプチドである。さらに、MCT-2 は好中球に発現している formyl peptide receptor-2 (FPR2) に対する特異的な内因性リガンドであることも示されている。しかし、好中球において *N*-ホルミルペプチドを認識する受容体である FPR2 およびそのホモログである formyl peptide receptor 1 (FPR1) のリガンド認識機構、さらには MCT-2 以外の内因性 *N*-ホルミルペプチドの存在およびその機能については、未だ検討されていない。

そこで本研究では、それらを明らかにするため、まず MCT-2 に対する受容体である FPR2 およびそのホモログである FPR1 のリガンド認識機構について解析した。その結果、MCT-2 がその受容体を活性化するのに必要な最小の構造が *N*-ホルミル基を含む 1

位から7位であることが示された。さらに鎖長が短いMCT-2(1-4)がFPR2を活性化せず、FPR1を特異的に活性化することも明らかとなった。次に生体内においてMCT-2の分子形態がどのように変化するか、すなわち血清中でのMCT-2の経時的な分子形態の変化を検討した。その結果、MCT-2は血流中において分解されMCT-2(1-4)になることで、その受容体選択性がFPR2からFPR1に変化する可能性が示された。そしてこれらの事実から、MCT-2がまずFPR2を活性化することにより炎症惹起に関わった後、C末端からアミノ酸残基が切断されるに従って活性化する受容体がFPR1に変化し、創傷治癒をはじめとした異なる役割を果たすようになる可能性が示唆された。

またMCT-2以外の内因性N-ホルミルペプチドが存在し、自然免疫応答を誘導する可能性についても検討した。その結果、cytochrome *c* oxidase subunit I (COX1)およびNADH dehydrogenase subunit 4 (ND4)、5 (ND5)、ならびに6 (ND6)に由来するN-ホルミルペプチドCOX1(1-13)、ND4(1-20)、ND5(1-28)、ND6(1-6)は好中球様細胞において、MCT-2とほぼ同等あるいはそれ以上の貪食活性および遊走活性を示した。以上の結果から、MCT-2ばかりでなく、それら4種類の内因性N-ホルミルペプチドも好中球の活性化をはじめとした自然免疫応答に関わっている可能性が示された。

論文審査結果要旨

マイトクリプタイド (MCT)は、自然免疫応答のごく初期に傷害部位への好中球の浸潤および活性化を誘導すると考えられている一群の新規内因性ペプチドである。本論文では、それらMCTのうち、唯一その存在が示されている内因性N-ホルミルペプチド、MCT-2について、その特異的受容体であるFPR2の認識を検討し、MCT2がFPR2を活性化するのに必要な最小構造はN-ホルミル基を含むMCT2(1-7)あること、さらに短いMCT2(1-4)はFPR2のホモログであるFPR1を活性化するようになること、加えてMCT-2は血液中で分解されMCT2(1-4)に変換されること、を明らかにし、MCT-2が傷害組織から放出されFPR2を活性化することにより、まず自然免疫応答を誘導した後、MCT-2 (1-4)に変換されることにより、今度はFPR1を活性化することで、創傷治癒に働く可能性のあることを示した。またMCT-2以外のミトコンドリア由来の内因性N-ホルミルペプチドの自然免疫応答についても解析し、COX1、ND4、ND5、ND6に由来するペプチドも、活性化因子としての機能を持つ可能性があることを示した。

このように、本研究によってmtDAMPsの主要因子であるN-ホルミルペプチドの生体防御反応への関与が総合的かつ明確に示され、今後の炎症性疾患治療に大きな進歩をもたらすことが期待される。また、論文審査会におけるプレゼンテーションの構成は完成度が高く、引き続いて行われた質疑応答においてもすべての質問に対する確かな回答を行った。さらに本研究内容は英語論文として筆頭著者で報告されている。このため、審査員は満場一致で本論文が長浜バイオ大学の博士(バイオサイエンス)の学位論文に相応しいものであると判断した。